

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 14 407.2

Anmeldetag: 28. März 2003

Anmelder/Inhaber: Siemens Aktiengesellschaft, München/DE

Bezeichnung: Hybrid-CSI-Verfahren

IPC: G 01 N 24/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 2. September 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "W. Lelang".

Lelang

**Beschreibung****Hybrid-CSI-Verfahren**

5 Die Erfindung betrifft ein Hybrid-CSI-Verfahren zum Ablauf auf einem Magnetresonanzgerät.

Die Magnetresonanzspektroskopie wird seit mehr als vier Jahrzehnten in der physikalischen, chemischen und biochemischen Grundlagenforschung z.B. als Analysetechnik oder zur Strukturaufklärung komplexer Moleküle eingesetzt. Dabei beruht die Magnetresonanzspektroskopie wie die Magnetresonanztomographie auf dem Prinzip der magnetischen Kernspinresonanz. Die primäre Zielsetzung der Spektroskopie ist jedoch nicht die Bildgebung, sondern eine Analyse eines Stoffes. Dabei sind Resonanzfrequenzen von Isotopen, die ein magnetisches Moment besitzen, beispielsweise  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oder  $^{31}\text{P}$ , von einer chemischen Struktur von Molekülen abhängig, in denen vorgenannte Isotope gebunden sind. Eine Bestimmung der Resonanzfrequenzen erlaubt es deshalb, zwischen verschiedenen Stoffen zu differenzieren. Die Signalintensität bei den verschiedenen Resonanzfrequenzen gibt Aufschluss über eine Konzentration der entsprechenden Moleküle.

25 Wird ein Molekül in ein Grundmagnetfeld eines Magnetresonanzgeräts gebracht, wie dies bei der Spektroskopie geschieht, schirmen Elektronen des Moleküls das Grundmagnetfeld für Atomkerne des Moleküls ab. Durch diesen Effekt ändert sich das lokale Magnetfeld am Ort eines Atomkerns um wenige Milliionstel des äußeren Grundmagnetfeldes. Die damit verbundene Variation der Resonanzfrequenz dieses Atomkerns wird als chemische Verschiebung bezeichnet. Moleküle können somit anhand ihrer chemischen Verschiebung identifiziert werden. Da Frequenzdifferenzen messtechnisch einfacher und genauer erfassbar sind als absolute Frequenzen, gibt man die chemische Verschiebung relativ zu einem Referenzsignal, beispielsweise der

Betriebsfrequenz des Magnetresonanzgeräts, in ppm (parts per million) an.

Eine Resonanzlinie eines Atomkerns kann in mehrere Linien  
5 aufgespaltet sein, wenn sich weitere Atomkerne mit einem mag-  
netischen Moment in der Umgebung des beobachteten Atomkerns  
befinden. Die Ursache liegt in der sogenannten Spin-Spin-  
Kopplung zwischen den Atomkernen. Die magnetische Flussdichte  
des Grundmagnetfelds, die ein Atomkern erfährt, hängt also  
10 nicht nur von der Elektronenhülle um diesen Atomkern ab, son-  
dern auch von der Orientierung der Magnetfelder der Nachbar-  
atome.

Unter klinischer Magnetresonanzspektroskopie wird die Magnet-  
15 resonanzspektroskopie unter Verwendung klinischer Magnetreso-  
nanzgeräte verstanden. Die Verfahren der lokalisierten Mag-  
netresonanzspektroskopie unterscheiden sich von denen der  
Magnetresonanzbildgebung im Wesentlichen dadurch, dass bei  
20 der Spektroskopie zusätzlich zur tomographischen Ortsauflö-  
sung auch die chemische Verschiebung aufgelöst wird. Zur Zeit  
dominieren in der klinischen Anwendung zwei Lokalisationsver-  
fahren der Magnetresonanzspektroskopie. Dies sind einerseits  
auf Echoverfahren beruhende Einzelvolumentechniken, bei denen  
ein Spektrum eines zuvor ausgewählten Zielvolumens aufge-  
25 zeichnet wird. Andererseits sind dies spektroskopische Bild-  
gebungsverfahren, sogenannte CSI-Verfahren (Chemical Shift  
Imaging), die simultan die Aufzeichnung von Spektren vieler  
räumlich zusammenhängender Zielvolumina ermöglichen.

30 Spektroskopische Bildgebungsverfahren finden sowohl in der  
klinischen Phosphor- als auch in der Protonenspektroskopie  
Anwendung. Ein dreidimensionales CSI-Verfahren umfasst dabei  
beispielsweise folgende Schritte: Nach einem nichtschichtse-  
lektiven  $90^\circ$ -HF-Puls wird für eine definierte Zeit eine Kom-  
35 bination magnetischer Phasenkodiergradienten der drei Raum-  
richtungen eingeschaltet und danach das Magnetresonanzsignal  
in Abwesenheit jeglicher Gradienten ausgelesen. Vorgenanntes

wird so oft mit anderen Kombinationen von Phasenkodiergradierten wiederholt, bis die gewünschte Ortsauflösung erreicht ist. Eine vierdimensionale Fouriertransformation der Magnetresonanzsignale liefert die gewünschte räumliche Verteilung  
5 der Resonanzlinien. Ein zweidimensionales CSI-Verfahren entsteht aus dem vorausgehend beschriebenen Dreidimensionalen, indem der vorgenannte, nichtschichtselektive HF-Puls durch eine schichtselektive Anregung, bestehend aus schichtselektivem HF-Puls und entsprechendem magnetischen Gradienten, er-  
10 setzt wird und eine Phasenkodierrichtung entfällt.

Die üblicherweise angewandten Einzelvolumentechniken beruhen auf einem Erfassen eines stimulierten Echos oder eines sekundären Spinechos. In beiden Fällen erfolgt eine Ortsauflösung  
15 durch aufeinanderfolgende selektive Anregungen dreier orthogonaler Schichten. Ein Zielvolumen ist dabei durch ein Schnittvolumen vorgenannter drei Schichten definiert. Nur eine Magnetisierung des Zielvolumens erfährt alle drei selektiven HF-Pulse und trägt somit zum stimulierten Echo bzw.  
20 sekundären Spinecho bei. Das Spektrum des Zielvolumens erhält man durch eindimensionale Fouriertransformation eines dem stimulierten Echo bzw. dem sekundären Spinecho entsprechenden Zeitsignals.

25 Durch einen Einbau von Phasenkodiertabellen in eine Einzelvolumentechnik wird ein Hybrid-CSI-Verfahren realisiert. Gegenüber der Einzelvolumentechnik ermöglicht das Hybrid-CSI-Verfahren innerhalb eines interessierenden Volumens (VOI, Volume of Interest) ein Selektieren von Voxeln. Da aber beispielsweise bei einer Schichtselektion die exakte Schichtposition von der Resonanzfrequenz der angeregten Spinensembles abhängt, ist der Bereich, in dem beispielsweise Fett angeregt wird, zu dem Bereich, in dem Wasser angeregt wird, verschoben. Dieses Phänomen wird als chemisches Verschiebungsartefakt bezeichnet. Dabei bieten einige der Hybrid-CSI-Verfahren einen einstellbaren Parameter namens Frequenzverschiebung an, mit dem angebar ist, auf welche Frequenz sich die Schichtpo-

sitionierung beziehen soll. Für die gewählte Frequenz ist die Schichtpositionierung exakt. Mit zunehmendem Frequenzabstand steigt die Verschiebung linear an. Bei Hybrid-CSI-Verfahren ist also damit zu rechnen, dass Magnetresonanzsignale, die abseits der gewählten Frequenz liegen, in Voxeln im Randbereich des interessierenden Volumens gedämpft sein können.

Aus der DE 199 06 859 A1 ist bekannt, eine Volumenanregung wie bei der auf einem sekundären Spinecho beruhenden Einzelvolumentechnik mit sehr selektiven Sättigungspulsen außerhalb des Volumens zur Unterdrückung eines Signals von außerhalb des in Frage kommenden Volumens und zur Minimierung des chemischen Verschiebungsfehlers in diesem Volumen zu kombinieren.

Des Weiteren werden bei der klinischen Protonenspektroskopie häufig die intensiven Wassersignale unterdrückt. Ein Verfahren zur sogenannten Wasserunterdrückung ist beispielsweise die CHESS-Technik, bei der die Kernspins der Wassermoleküle zunächst durch schmalbandige  $90^\circ$ -HF-Pulse selektiv angeregt werden und ihre Quermagnetisierung anschließend durch das Schalten von magnetischen Feldgradienten dephasiert wird. Für ein sich unmittelbar anschließendes Spektroskopieverfahren steht somit - im Idealfall - keine nachweisbare Magnetisierung der Wassermoleküle mehr zur Verfügung.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Hybrid-CSI-Verfahren zu schaffen, bei dem insbesondere auch aus den Randbereichen eines interessierenden Volumens herrührende Magnetresonanzsignale aller interessierenden magnetresonanzsignalgebenden Stoffe frei von einer Dämpfung sind.

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Gemäß Anspruch 1 beinhaltet ein Hybrid-CSI-Verfahren zum Ablauf auf einem Magnetresonanzgerät folgende Schritte:

- Für ein vorgebares interessierendes Volumen des Hybrid-CSI-Verfahrens wird durch das Magnetresonanzgerät ein vergrößertes Volumen berücksichtigt, das derart über das interessierende Volumen hinausgeht, dass für ein Erzeugen der spektroskopisch auszuwertenden Magnetresonanzsignale alle im interessierenden Volumen beinhalteten interessierenden magnetresonanzsignalgebenden Stoffe angeregt werden, und
- vom Magnetresonanzgerät wird ein sich an das interessierende Volumen unmittelbar anschließendes Sättigungsvolumen derart berücksichtigt und dem Anregen zeitlich vorausgehend gesättigt, dass keine unerwünschten Magnetresonanzsignale von außerhalb des interessierenden Volumens entstehen.

15

Dadurch, dass das Magnetresonanzgerät ausgehend vom vorgegebenen interessierenden Volumen automatisch für das Anregen das vergrößerte Volumen und vorausgehende Sättigungsmaßnahmen berechnet, wird ein Auswirken des chemischen Verschiebungartefakts bezüglich dem interessierenden Volumen beseitigt. Dies ist insbesondere bei vergleichsweise hohen Grundmagnetfeldstärken von drei Tesla und mehr vorteilhaft, da prinzipiell die Auswirkungen des chemischen Verschiebungartefakts mit der Grundmagnetfeldstärke zunehmen.

20

Weitere Vorteile, Merkmale und Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus den im Folgenden beschriebenen Ausführungsbeispielen anhand der Figuren. Dabei zeigen:

30

Figur 1 ein HF-Puls- und Gradientenschema eines Hybrid-CSI-Verfahrens,

Figur 2 zeigt die Verschiebung der Schichtvolumina von Fett und Wasser zueinander,

35

Figur 3 ein interessierendes Volumen in Verbindung mit einem Sättigungsvolumen und

Figur 4 das interessierende Volumen in Verbindung mit einem anatomischen Schnittbild und weiteren frei vorgebbaren Sättigungsvolumina.

5

Die Figur 1 zeigt als ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ein HF-Puls- und Gradientenschema mit idealisierten rechteckförmigen Gradientenpulsen 150 bis 179 eines auf einem sekundären Spinecho beruhenden Hybrid-CSI-Verfahren. Dabei sind in einer zeitlichen Abfolge in Verbindung mit einem Gradientenpuls 150 eines Gradienten  $G_z$  in einer ersten Richtung ein schichtselektiver HF-Anregepuls 101, in Verbindung mit einem Gradientenpuls 160 eines Gradienten  $G_x$  in einer zweiten Richtung ein erster selektiver HF-Refokussierpuls 102 und in Verbindung mit einem Gradientenpuls 170 eines Gradienten  $G_y$  in einer dritten Richtung ein zweiter selektiver HF-Refokussierpuls 103 geschalten. Der HF-Anregepuls 101 ist dabei derart gestaltet, dass er einen Flipwinkel von  $90^\circ$  bewirkt. Die selektiven HF-Refokussierpulse 102 und 103 bewirken je einen Flipwinkel von  $180^\circ$ . Die drei selektiven Anregungen legt dabei ein Schnittvolumen fest. Dabei erfolgt eine Ortsauflösung innerhalb des Schnittvolumens durch eine Fortschaltung der Phasenkodier-Gradientenpulse 169 und 179 je Wiederholung des dargestellten Schemas.

Der Hauptzweck des erfindungsgemäßen Verfahren ist die automatische Eliminierung des chemischen Verschiebungsartefakts bezüglich einem interessierenden Volumen bei einem Hybrid-CSI-Verfahren. Dazu zeigt die Figur 2 die bei Hybrid-CSI-Verfahren auftretende Problematik, dass die graphische Sichtpositionierung nur für einen ersten Stoff mit einer bestimmten Resonanzfrequenz exakt ist, und für weitere Stoffe, die andere Resonanzfrequenzen besitzen, in der graphischen Darstellung eine Verschiebung zu berücksichtigen ist. In der Figur 2 ist das mit durchgezogener Linie dargestellte Schichtvolumen VM beispielsweise für einen Stoff mit einer Resonanzfrequenz zwischen der von Fett und Wasser exakt, so

dass für Fett das mit strichpunktierter Linie dargestellte, verschobene Schichtvolumen VF und für Wasser das mit gestrichelter Linie dargestellte Schichtvolumen VW zu berücksichtigen ist. Dabei sind in der klinischen Anwendung in der Regel

5 Fett und Wasser diejenigen interessierenden Stoffe mit der kleinsten bzw. größten Resonanzfrequenz. Für ein Auswerten ist aber nur das kreuzschraffierte Schnittvolumen VS aller interessierenden Stoffe, die eine Anregung erfahren, als Schnitt zwischen den Schichtvolumina VF und VW des Fetts und  
10 Wassers von Interesse. Gemäß der Erfindung wird nun dieses Schnittvolumen VS als interessierendes Volumen VOI graphisch vorgegeben und das Magnetresonanzgerät berechnet automatisch ein darüber hinausgehendes Volumen für die Anregung in Verbindung mit Sättigungsmaßnahmen, so dass alle im interessierenden Volumen VOI beinhalteten interessierenden Stoffe Signalbeiträge liefern und gleichzeitig keine Signalbeiträge von außerhalb des interessierenden Volumens VOI auftreten.

15

20 Gemäß dem vorausgehend Beschriebenen zeigt die Figur 3 das an einer graphischen Benutzeroberfläche durch einen Benutzer festgelegte interessierende Volumen VOI des Hybrid-CSI-Verfahrens als vorgenanntes Schnittvolumen VS. Dabei wird die Auswahl des interessierenden Volumens VOI beispielsweise anhand eines anatomischen Magnetresonanzübersichtsbilds durchgeführt. Das Magnetresonanzgerät berücksichtigt daraufhin automatisch ein sich zweidimensional um das interessierende Volumen VOI herum erstreckendes Sättigungsvolumen, das bei einer dem Sättigen nachfolgenden Magnetresonanzanregung Einfaltungen aus dem angeregten Volumen außerhalb des interessierenden Volumens VOI in das interessierende Volumen VOI verhindert. Eine Dicke des Sättigungsvolumens entspricht dabei einer Resonanzfrequenzdifferenz zwischen Wasser und Fett, wobei das Sättigen insbesondere in denjenigen Richtungen erfolgt, in denen das interessierende Volumen VOI eine vergleichsweise große räumliche Ausdehnung aufweist. Typischerweise erfolgt somit bei dem als Beispiel beschriebenen 2D-Hybrid-CSI-Verfahren die Sättigung in den beiden zur Schicht-

25

selektionsrichtung orthogonalen Richtungen. Bei einem 3D-Hybrid-CSI-Verfahren hätte dies in der Regel in allen drei Richtungen, also auch in der Schichtselektionsrichtung des 2D-Verfahrens zu erfolgen. Das Sättigungsvolumen um das interessierende Volumen VOI herum ist dabei in vier balkenförmige Volumina VB1 bis VB4 gegliedert. Zurück zur Figur 1 wird eine Sättigung der vorausgehend beschriebenen vier balkenförmigen Volumina VB1 bis VB4 durch die HF-Sättigungspulse 111 bis 114 und die zugehörigen Gradientenpulse 161, 162, 173 und 174 realisiert, die das Magnetresonanzgerät auf Basis vorausgehender Überlegungen automatisch ohne Zutun des Benutzers berücksichtigt.

Wird des Weiteren ohne Einschränkung der Allgemeingültigkeit des Verfahrens angenommen, dass das Anregen bezogen auf eine Resonanzfrequenz zwischen der von Wasser und Fett erfolgt, so ist für ein Aufnehmen der spektroskopisch auszuwertenden Magnetresonanzsingle ein vergrößertes Volumen FOV (Field of View) zu berücksichtigen, das aus dem interessierenden Volumen VOI dadurch hervorgeht, dass das interessierende Volumen VOI in den beiden zur Schichtselektionsrichtung orthogonalen Richtungen um eine Breite entsprechend einer Hälfte einer Resonanzfrequenzdifferenz zwischen Wasser und Fett plus einem Sicherheitszuschlag in Höhe von wenigen Prozent der Resonanzfrequenzdifferenz erweitert wird. Mit dem vergrößerten Volumen FOV wird sichergestellt, dass zum Erzeugen der spektroskopisch auszuwertenden Magnetresonanzsignale alle im interessierenden Volumen VOI beinhalteten Metaboliten angeregt werden. Die bereits erläuterten HF-Pulse 101 bis 103 und Gradientenpulse 150, 160, 169, 170 und 179 beziehen sich dann auf besagtes vergrößertes Volumen FOV.

Die Figur 4 zeigt in Erweiterung des vorausgehend Beschriebenen eine graphische Positionierung des interessierenden Volumens VOI derart auf einem axialen Schnittbild SB eines menschlichen Gehirns, dass die Eckenbereiche des interessierenden Volumens VOI über das Schnittbild SB des Gehirns hin-

ausragen. Um unerwünschte Signalbeiträge aus diesen Eckenbereichen zu unterbinden können vom Benutzer zusätzliche Sättigungsvolumina, beispielsweise die vier in der Figur 4 dargestellten balkenartigen Volumina VB5 bis VB8, definiert werden, wobei deren Sättigung durch die HF-Sättigungspulse 121 bis 124 und die Gradientenpulse 165 bis 168 und 175 bis 178 der Figur 1 bewerkstelligt werden.

In der Figur 1 sind aus Gründen der Übersichtlichkeit die starken Spoilergradientenpulse nicht dargestellt, die in allen drei Richtung jedem der HF-Pulse 101 bis 124 zeitlich unmittelbar vorausgehend und nachfolgend geschaltet werden.

Das Schema der Figur 1 kann in einer Ausführungsform zum Unterdrücken von Magnetresonanzsignalen einer bestimmten Frequenz oder eines bestimmten Frequenzbereichs erweitert werden, indem dem dargestellten Schema zeitlich vorausgehende entsprechende HF- und Gradientenpulse vorangestellt werden. Zum Unterdrücken beispielsweise der intensiven Wassersignale werden mit einem schmalbandigen  $90^\circ$ -HF-Anregepuls die Wasser- moleküle selektiv angeregt und ihre Quermagnetisierung anschließend durch Spoilergradientenpulse dephasiert. In einer weiteren Ausführungsform können neben der spektralen Sättigung des Wassersignals auch zusätzliche Pulse zur spektralen Sättigung von Fett und Wasser eingebaut sein, wie dies beispielsweise bei der Prostataspektroskopie bekannt ist.

## Patentansprüche

1. Hybrid-CSI-Verfahren zum Ablauf auf einem Magnetresonanzgerät, beinhaltend folgende Schritte:
  - 5 - Für ein vorgebbares interessierendes Volumen des Hybrid-CSI-Verfahrens wird durch das Magnetresonanzgerät ein vergrößertes Volumen berücksichtigt, das derart über das interessierende Volumen hinausgeht, dass für ein Erzeugen der spektroskopisch auszuwertenden Magnetresonanzsignale alle im interessierenden Volumen beinhalteten interessierenden magnetresonanzsignalgebenden Stoffe angeregt werden, und
  - 10 - vom Magnetresonanzgerät wird ein sich an das interessierende Volumen unmittelbar anschließendes Sättigungsvolumen derart berücksichtigt und dem Anregen zeitlich vorausgehend gesättigt, dass keine unerwünschten Magnetresonanzsignale von außerhalb des interessierenden Volumens entstehen.
- 20 25 30 35 2. Hybrid-CSI-Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Sättigungsvolumen sich in wenigstens einer Raumrichtung beiderseits des interessierenden Volumens anschließt, in der das interessierende Volumen eine größere Ausdehnung aufweist als in einer weiteren Raumrichtung.
3. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei das interessierende Volumen an einer graphischen Benutzeroberfläche des Magnetresonanzgeräts vorgegeben wird.
4. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die interessierenden magnetresonanzsignalgebenden Stoffe alle Stoffe zwischen einem ersten Stoff mit einer ersten Magnetresonanzfrequenz und einem zweiten Stoff mit einer zweiten Magnetresonanzfrequenz, die größer als die erste ist, umfassen.
5. Hybrid-CSI-Verfahren nach Anspruch 4, wobei der erste Stoff Fett und der zweite Stoff Wasser ist.

6. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, wobei sich das Sättigungsvolumen mit einer Dicke an das interessierende Volumen anschließt, die wenigstens einer Frequenzdifferenz zwischen der zweiten und ersten Magnetresonanzfrequenz entspricht.  
5
7. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei bei einem auf eine mittlere Magnetresonanzfrequenz zwischen der ersten und der zweiten Magnetresonanzfrequenz bezogen Anregen das vergrößerte Volumen aus dem interessierenden Volumen dadurch hervorgeht, dass das interessierende Volumen beiderseits wenigstens einer Raumrichtung um eine Dicke entsprechend einer Hälfte einer Frequenzdifferenz zwischen der zweiten und ersten Magnetresonanzfrequenz erweitert wird.  
10  
15
8. Hybrid-CSI-Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Dicke um einen Sicherheitszuschlag erweitert wird.
9. Hybrid-CSI-Verfahren nach Anspruch 8, wobei der Sicherheitszuschlag in etwa wenige Prozent der Frequenzdifferenz entspricht.  
20  
25
10. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei wenigstens ein weiteres Sättigungsvolumen durch einen Nutzer frei vorgegeben wird.
11. Hybrid-CSI-Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Sättigen mittels äußerst selektiver Sättigungspulse durchgeführt wird.  
30

Zusammenfassung

Hybrid-CSI-Verfahren

5 Ein Hybrid-CSI-Verfahren zum Ablauf auf einem Magnetresonanzgerät beinhaltet folgende Schritte:

- Für ein vorgebares interessierendes Volumen des Hybrid-CSI-Verfahrens wird durch das Magnetresonanzgerät ein vergrößertes Volumen berücksichtigt, das derart über das interessierende Volumen hinausgeht, dass für ein Erzeugen der spektroskopisch auszuwertenden Magnetresonanzsignale alle im interessierenden Volumen beinhalteten interessierenden magnetresonanzsignalgebenden Stoffe angeregt werden, und
- vom Magnetresonanzgerät wird ein sich an das interessierende Volumen unmittelbar anschließendes Sättigungsvolumen derart berücksichtigt und dem Anregen zeitlich vorausgehend gesättigt, dass keine unerwünschten Magnetresonanzsignale von außerhalb des interessierenden Volumens entstehen.

20 Figur 3

2003 03382

1/4

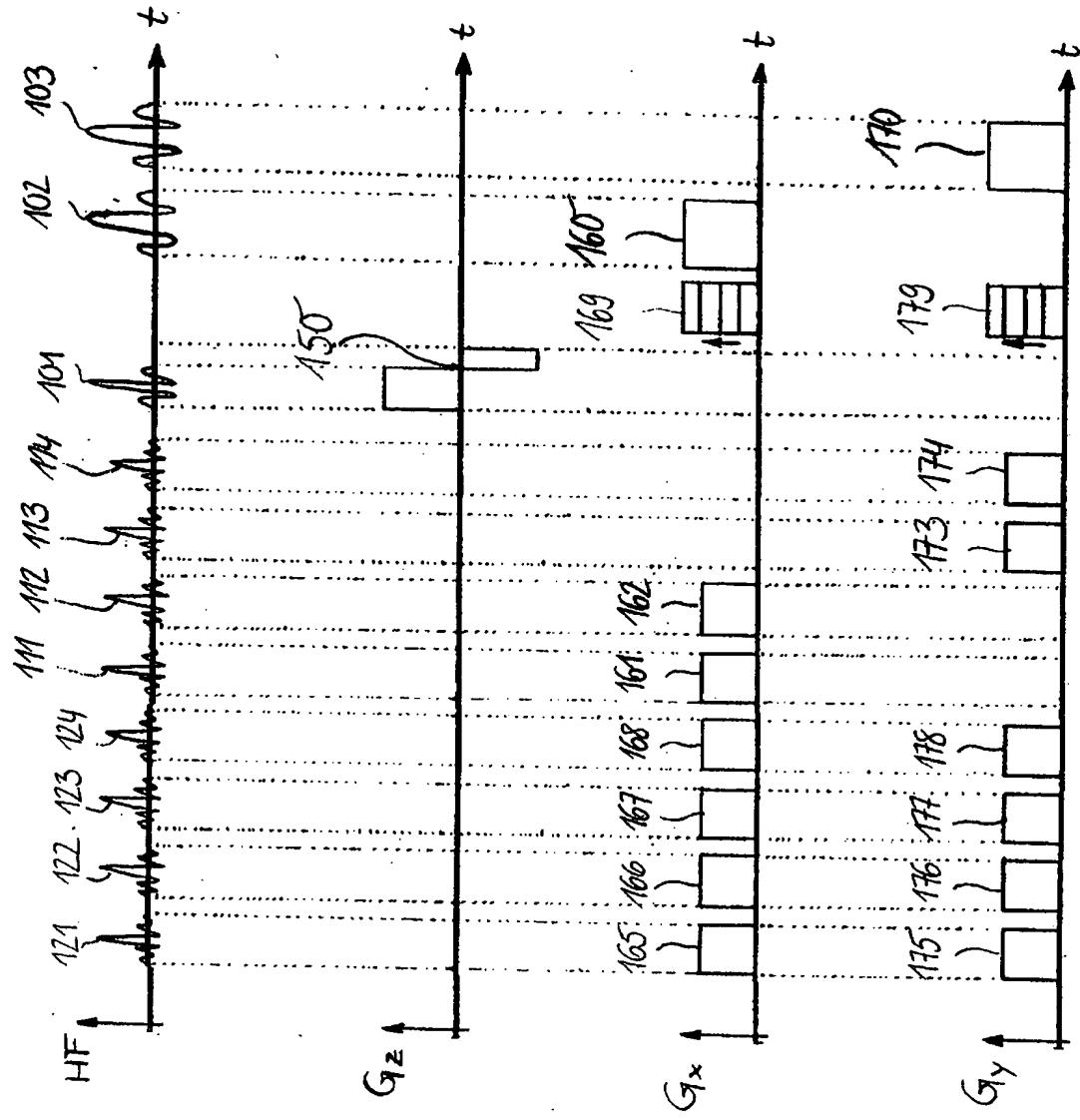


Fig 1

2003 03382

2/4

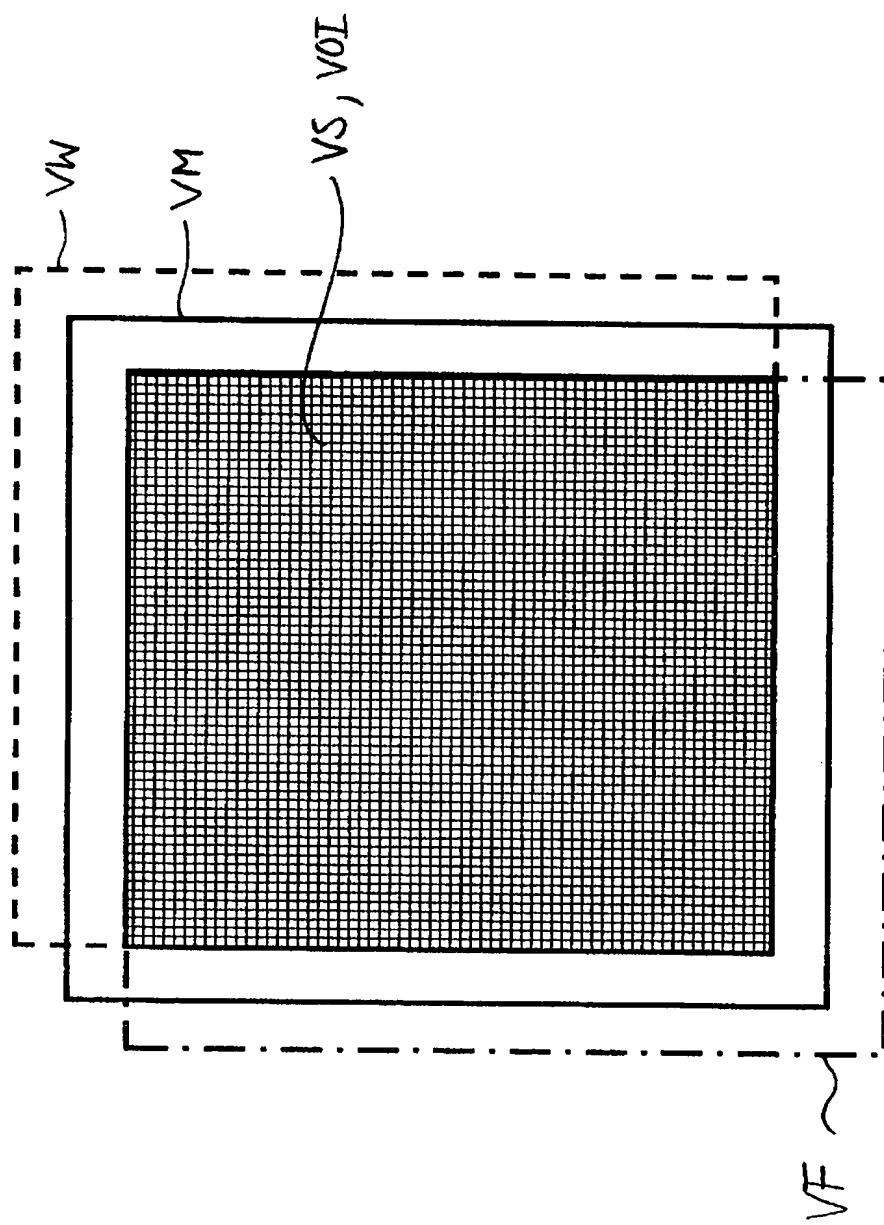


FIG 2

2003 03382

3/4

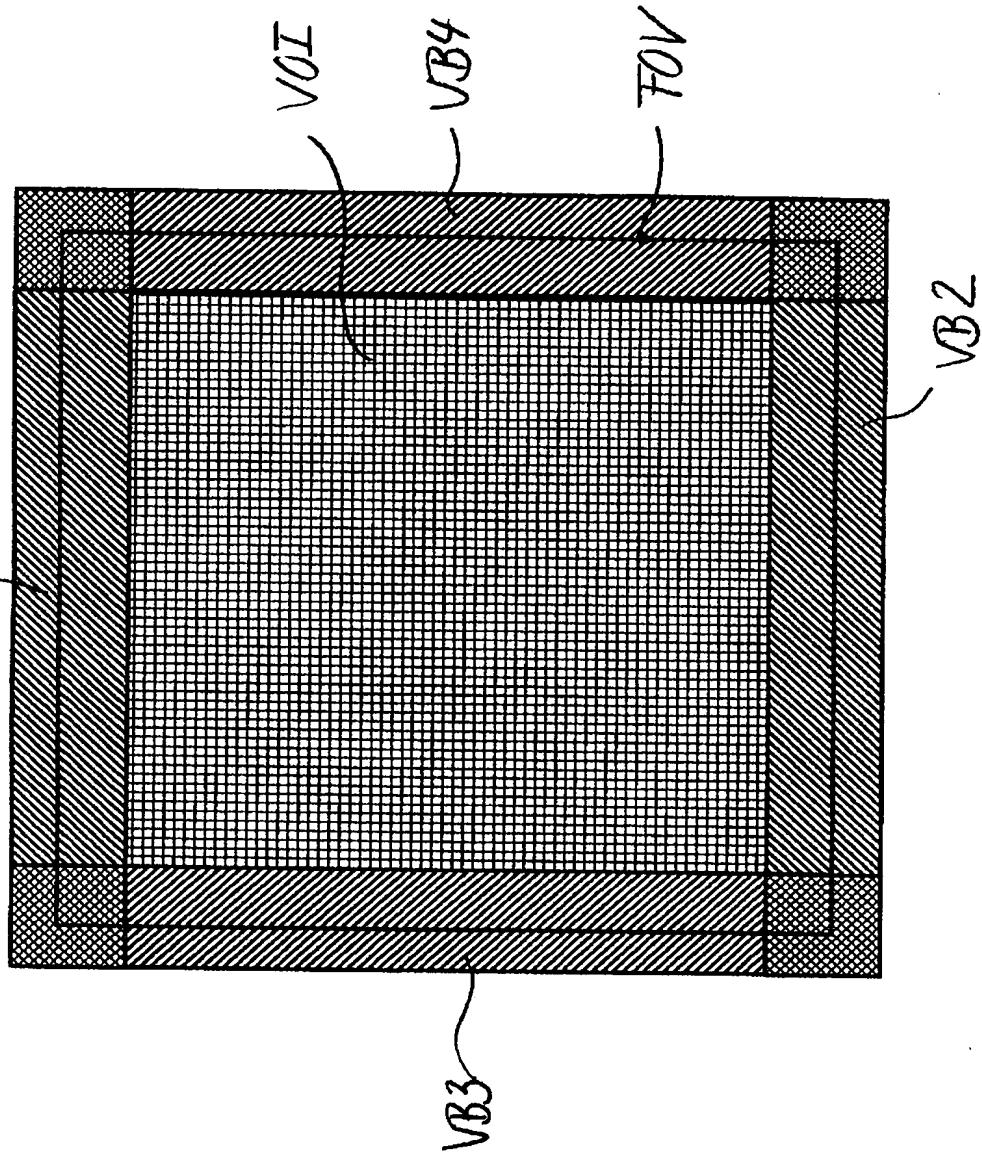


FIG 3

2003 03382

4/4

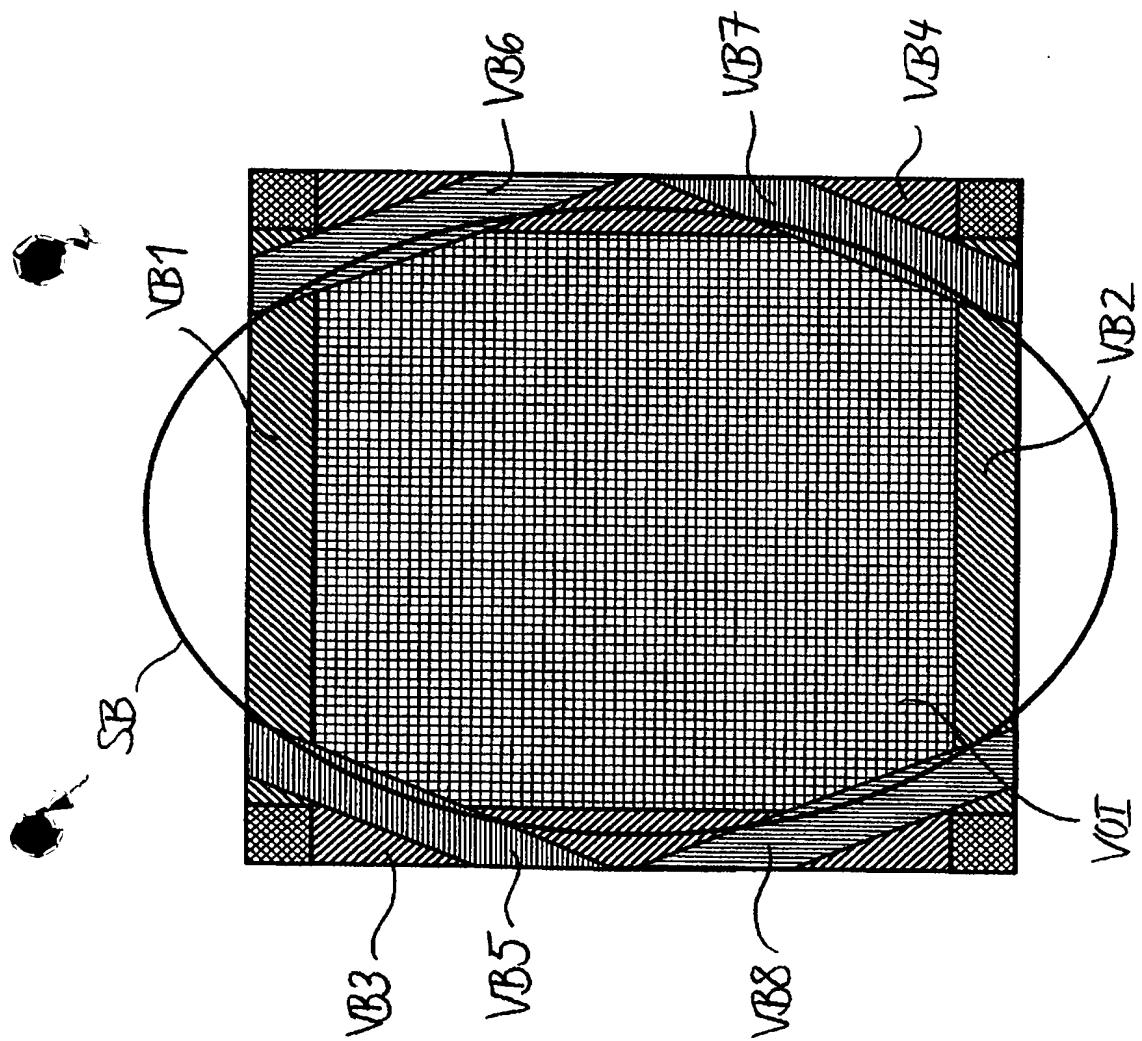


FIG 4